

Diagnostika a péče o pacienty s Duchennovou svalovou dystrofií,

2. část: respirační, kardiologická a ortopedická péče a péče o kosterní systém

*David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann, Benjamin A Alman, Susan D Apkon, Angela Blackwell, Laura E Case, Linda Cripe, Stasia Hadjiyannakis, Aaron K Olson, Daniel W Sheehan, Julie Bolen, David R Weber, Leanne M Ward za pracovní skupinu DMD Care Considerations Working Group**

Pro optimální zvládnutí primárních projevů a sekundárních komplikací Duchennovy svalové dystrofie (DMD) je naprosto nezbytný koordinovaný, multidisciplinární přístup k péči o pacienty. Současná péče těží z dostupnosti citlivějších diagnostických technik a časnějšího využití terapeutických intervencí, které mohou potenciálně prodloužit pacientovi život a zlepšit jeho kvalitu. V druhé části této aktualizace Doporučení pro péči o pacienty s DMD představujeme nejnovější doporučení týkající se respirační, kardiologické, ortopedické a chirurgické péče, jakož i péče o kosterní systém a zvládnutí osteoporózy u chlapců a mužů s DMD. Dále nabízíme metodiku kardiologické péče o nositelky genové mutace způsobující toto onemocnění. Nová Doporučení pro péči o pacienty s DMD uznávají účinky dlouhodobého užívání glukokortikoidů na přirozený průběh DMD a nutnost metodického vedení péče po celou dobu života, protože pacienti se v současnosti dožívají vyššího věku. Zdá se, že v péči o pacienty s DMD dojde k dalším významným změnám, až budou k dispozici nové metody genetické a molekulární léčby.

Úvod

Doporučení pro péči o pacienty s Duchennovou svalovou dystrofií (DMD) zveřejněná v roce 2010^{1,2} prosazovala multidisciplinární přístup k péči o pacienty trpící tímto závažným, progresivním nervosvalovým onemocněním. Tuto trojdílnou aktualizaci si vyžádal nespočet témat typických pro současnou péči o pacienty s DMD: vzrůstající komplexnost péče v rámci jednotlivých podoborů a potřeba multidisciplinárního lékařského týmu; využívání citlivějších diagnostických technik a časnější terapeutické intervence; očekávání delší doby přežití, které vyvolává potřebu metodického vedení péče po celou dobu života; jakož i uznání skutečnosti, že přirozený průběh DMD byl dlouhodobým užíváním glukokortikoidů pozměněn.³ Nová Doporučení pro péči o pacienty s DMD byla také ovlivněna předpokladem, že vznikající metody genetické a molekulární léčby v blízké budoucnosti charakter péče o pacienty s DMD podstatným způsobem změní.

V roce 2014 řídicí výbor pracovní skupiny DMD Care Considerations Working Group, sestavený z odborníků ze širokého spektra lékařských oborů, stanovil 11 témat, která mají být v této aktualizaci zahrnuta. Druhá část obsahuje nejnovější doporučení týkající se respirační, kardiologické, ortopedické a chirurgické péče, jakož i péče o kosterní systém a zvládnutí osteoporózy. Rozsáhlá randomizovaná kontrolní hodnocení jsou v této oblasti vzácná, proto byla tato metodika vytvořena pomocí metody dotazování skupiny odborníků ohledně vhodnosti a nezbytnosti konkrétních vyšetření a intervencí za pomoci klinických scénářů. Cílem této metodiky bylo sestavit základní soubor návodů pro péči o pacienty s DMD. Doporučujeme pouze vyšetření a intervence, které považujeme jak za relevantní, tak za nezbytné. Úplný popis metod je uveden v první části a v příloze.

Obr. 1 v první části tohoto přehledového článku poskytuje stručný přehled vyšetření a intervencí napříč všemi tématy seřazený podle jednotlivých stadií onemocnění. Měl by posloužit jako „kapesní průvodce“ celkovou péčí o pacienty s tímto onemocněním.

Respirační péče

Hlavní příčinou morbidit a mortality lidí trpících DMD jsou respirační komplikace. Pod tyto komplikace spadá únava dýchacích svalů, ucpání dýchacích cest sekretem, atelektáza, zápal plic a respirační selhání. Nejsou-li tyto stavy léčeny, pacienti jsou ohroženi závažnou dušností, zdlouhavými hospitalizacemi z důvodu atelektázy nebo zápalu plic a jsou v ohrožení života způsobeným dechovou zástavou či srdečními arytmiemi vyvolanými poruchami dýchání.⁴⁻⁶

Předjímací přístup k této péči zahrnuje monitorování funkcí dýchacích svalů a včasné použití technik ke zvýšení objemu plic, asistované odkašlávání, asistovanou noční ventilaci a následně i denní ventilaci. Tyto základní terapie mohou snížit respirační komplikace, zlepšit kvalitu života a prodloužit dobu přežití.^{4,7-10} Pacienti by měli běžně začít používat většinu těchto základních terapií či všechny z nich dříve, než dosáhnou 18–21 let a přejdou od poskytovatele pediatrické respirační péče k poskytovateli respirační péče pro dospělé.

Uplatnění doporučení a metodiky respirační péče^{1,2,11–15} vyžaduje multidisciplinární tým – zahrnující lékaře, respirační terapeutů (nebo fyzioterapeutů v některých zdravotnických systémech) a domácí pečovatele – k vyšetření plicních funkcí, studiím spánku, zahájení a zvládnání technik ke zvýšení objemu plic,¹⁶ k manuálnímu i mechanicky asistovanému odkašlávání,^{5,17} neinvazivní ventilaci a invazivní ventilaci pomocí tracheostomie. Rozhodnutí pro optimální péči o dýchací systém je třeba přijímat s ohledem na ostatní tělesné systémy pacienta, zejména na srdeční systém.^{10,18}

V této aktualizaci doporučujeme pro zahájení asistovaného odkašlávání a asistované ventilace vyšší limity plicních funkcí (tj. mírnější úroveň respiračních obtíží), než jaké jsou uvedeny v Doporučeních pro péči o pacienty s DMD z roku 2010. Tato nová kritéria si kladou za cíl dosáhnout preventivnějšího používání těchto intervencí s možností zahájení terapie u poněkud mladších pacientů.

Chodící fáze

Obr. 1 ukazuje diagnostické respirační testy a metody léčby u pacientů s DMD v jednotlivých fázích onemocnění. Když pacient dosáhne 5–6 let, měla by být zahájena spirometrie. Pro respirační péči je velmi důležité sériové monitorování plicních funkcí. Usilovná vitální kapacita (FVC) obvykle roste s věkem až do doby, než se pacient stane nechodícím. FVC dosahuje svého vrcholu, pak se udržuje na stejné úrovni a s postupem času klesá.^{19,20,21} Ke zhoršování FVC může dojít i v případě, že pacient netrpí dušností, a pokud se pravidelně neměří plicní funkce, může zůstat nepovšimnuta. Ve velké kohortové studii se u chlapců, kteří nebyli léčeni kortikosteroidy, dal podle věku, kdy došlo ke ztrátě schopnosti chůze, předpovídat věk, kdy FVC dosáhne vrcholu, absolutní vrcholové hodnoty FVC i rychlost následného zhoršení.¹⁹ Časnější ztráta schopnosti chůze byla např. spojena s časnější a nižší nejvyšší hodnotou FVC, jakož i rychlejším zhoršením FVC než pozdější ztráta schopnosti chůze. Protože se však rychlost změny FVC může u jednotlivých pacientů značně lišit, je k určení respiračního fenotypu nebo trajektorie každého jednotlivce zapotřebí sériového měření FVC.

Chodící fáze	Časná nechodící fáze	Pozdní nechodící fáze
Vyšetření		
Jednou ročně: FVC	Dvakrát ročně: FVC, MIP/MEP, PCF, SpO ₂ , p _{et} CO ₂ /p _{tc} CO ₂	
Spánková studie* s kapnografií sledující příznaky a projevy obstrukční spánkové apnoe nebo poruchy dýchání během spánku		
Intervence		
Očkování pneumokokovými vakcínami a každoročně inaktivovanou vakcínou proti chřipce		
	Technika ke zvýšení objemu plic při FVC <60 % predikce	
	Asistované odkašlávání při FVC <50 % predikce, PCF <270 l/min nebo MEP <60 cm H ₂ O†	
	Noční asistovaná ventilace se zálohováním dechu (přednostně neinvazivní), vyskytují-li se příznaky a projevy spánkové hypoventilace či jiných poruch dýchání během spánku, ‡ abnormální výsledky spánkové studie,* FVC <50 % predikce, MIP <60 cm H ₂ O nebo výchozí hodnota SpO ₂ v bdělém stavu <95 % nebo pCO ₂ >45 mm Hg	
		Přidání asistované denní ventilace navzdory noční ventilaci, § denní SpO ₂ <95 %, pCO ₂ >45 mm Hg nebo se v bdělém stavu vyskytují projevy dušnosti

Obr. 1: Vyšetření a intervence v oblasti respirační péče o pacienty s Duchennovou svalovou dystrofií podle jednotlivých stadií onemocnění

DMD = Duchennova svalová dystrofie. FVC = usilovná vitální kapacita plic. MEP = maximální tlak při výdechu. MIP = maximální tlak při nádechu. PCF = vrcholová hodnota proudu vzduchu vydechovaného při kašli. p_{et}CO₂ = parciální tlak CO₂ ve vydechovaném vzduchu na konci expirace. p_{tc}CO₂ = transkutánní parciální tlak CO₂. SpO₂ = saturace krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem. *Viz definice výsledků studie spánku v textu. †Všechny uvedené limity PCF, MEP a MIP se vztahují na starší dospívající a dospělé pacienty. ‡Únava, dušnost, ranní nebo trvalé bolesti hlavy, časté noční probouzení nebo obtížné buzení, hypersomnolence, potíže se soustředěním, probouzení s dušností a tachykardie nebo časté noční můry. §Důrazně doporučujeme používání neinvazivních metod asistované ventilace namísto tracheostomie v zájmu optimalizace kvality života pacienta. Indikace k tracheostomii zahrnují preference pacienta, neschopnost pacienta úspěšně využívat neinvazivní ventilaci, tři nezdařené pokusy o extubaci během vážné nemoci navzdory optimálnímu použití neinvazivní ventilace a mechanicky asistovaného odkašlávání nebo nezdár v aplikaci neinvazivních metod asistované odkašlávání k prevenci aspirace sekretu do plic z důvodu slabých bulbárních svalů.

Během chodící fáze mohou být nezbytné spánkové studie s kapnografií, a to zejména u pacientů s přírůstkem hmotnosti způsobeným léčbou glukokortikoidy a u pacientů s příznaky poruch dýchání během spánku. Studie spánku lze rovněž použít jako alternativní metodu monitorování stavu dýchání u pacientů, kteří nemohou spolupracovat při testování plicních funkcí.

Pacienti s DMD by měli být každoročně očkováni inaktivovanou vakcínou proti chřipce (tj. injekční vakcínou, nikoli živou, atenuovanou nosní vakcínou) a pneumokokovými vakcínami (včetně PCV13 a PPSV23) v souladu s metodickými pokyny

amerického Střediska pro kontrolu a prevenci nemocí²², ostatních orgánů veřejného zdraví, jako je Koalice pro imunizaci²³, a občanského sdružení rodičů dětí se svalovou dystrofií Parent Project Muscular Dystrophy.²⁴

Pacienti i jejich ošetřovatelé by měli být poučeni o respiračních komplikacích během chodící fáze DMD, aby byli do budoucnosti připraveni na zdravotní komplikace a terapii.

Časná nechodící fáze

Respirační intervence jsou zapotřebí zejména po ztrátě schopnosti chůze (obr. 1). U všech nechodících pacientů by měla být alespoň každých 6 měsíců měřena FVC vsedě (vyjádřená jako absolutní i procentuální hodnota stanovená na základě rozpětí paží nebo délky loketní kosti), dále hodnota maximálního tlaku při nádechu a při výdechu, vrcholová hodnota proudu vzduchu vydechaného při kašli a saturace krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem (SpO_2). Dále by každých šest měsíců nebo kdykoli, když je SpO_2 nižší než 95 % hodnoty vzduchu v místnosti, měl být měřen parciální tlak oxidu uhličitého ve vydechaném vzduchu na konci expirace nebo transkutánní parciální tlak oxidu uhličitého ($p_{et}CO_2$ nebo $p_{tc}CO_2$).

S klesající vitální kapacitou plic se u pacientů s DMD hrudní stěna stává ztuhlou a nepoddajnou a dochází k omezení objemu plic. Aby se zachovala poddajnost plic, indikuje se technika ke zvýšení objemu plic, když FVC dosáhne 60 % predikce nebo méně. Tato technika spočívá v používání samonafukovacího vaku pro manuální ventilaci nebo zařízení pro mechanickou insufiaci-exsufiaci, aby jednou nebo dvakrát denně došlo k hloubkové inflaci plic.^{25–27}

Během časně nechodící fáze potřebují někteří pacienti s DMD chirurgický zákrok z důvodu progresivní skoliózy.²⁸ Dříve zveřejněné metodické pokyny řeší respirační péči o pacienty podstupující chirurgické zákroky včetně indikace k předoperačnímu nácviku používání zařízení pro asistované odkašlávání a neinvazivních ventilátorů.¹³ U pacientů s kognitivními poruchami, kteří nejsou schopni spolehlivě zvládnout testování plicních funkcí, může pomoci předoperační polysomnografie.

Pozdní nechodící fáze

S pokračováním nechodící fáze dochází u pacientů s DMD k oslabení úsilí o odkašlávání, což je vystavuje riziku atelektázy, zápalu plic, nepoměru ventilace/perfuze a rozvoji respiračního selhání zejména při infekcích dýchacích cest. Léčba sestává z manuálního nebo mechanicky asistovaného odkašlávání, které je indikováno při FVC nižší než 50 % predikce, je-li vrcholová hodnota proudu vzduchu vydechaného při kašli nižší než 270 l/min nebo když je maximální tlak při výdechu nižší než 60 cm H₂O (obr. 1).^{29–31}

Doporučujeme, aby pacienti léčení při respiračních infekcích pomocí asistovaného odkašlávání měli domácí pulzní oxymetr. Je-li SpO_2 nižší než 95 % hodnoty vzduchu v místnosti, frekvence asistovaného odkašlávání by se měla zvýšit, aby se zabránilo ucpání dýchacích cest sekretem, atelektáze a zápalu plic, příp. aby došlo k jejich vyléčení. Při akutním onemocnění dýchacích cest také doporučujeme zahájení antibiotické léčby, pokud mají pacienti tři z následujících pěti příznaků zápalu plic: horečka, zvýšená hladina bílých krvinek nebo C-reaktivního proteinu, produkce sputa a nález plicního infiltrátu na rentgenu hrudníku nebo hypoxemie či respirační tíseň.

V pozdní nechodící fázi potřebují pacienti s DMD asistovanou ventilaci za účelem prodloužení doby přežití.³² Ventilací zařízení by měla obsahovat zálohování dechu pro případ apnoe. Mezi indikace noční asistované ventilace patří příznaky nebo projevy hypoventilace nebo poruch dýchání během spánku bez ohledu na úroveň plicních funkcí. Relevantní symptomy zahrnují únavu, dušnost, ranní nebo trvalé bolesti hlavy, časté noční probouzení nebo obtížné buzení, hypersomnolenci, potíže se soustředěním, probouzení s dušností a tachykardie nebo časté noční můry. Někteří pacienti však zůstávají navzdory hypoventilaci asymptomatictí.³³ Noční asistovaná ventilace by proto měla být zahájena, je-li pacientova FVC nižší než 50 % predikce nebo když je absolutní hodnota maximálního tlaku při nádechu nižší než 60 cm H₂O. Měla by být také zahájena, platí-li pro pacienta v bdělém stavu z důvodu denní hypoventilace kterékoli z následujících kritérií: $p_{et}CO_2$ nebo $p_{tc}CO_2$ je vyšší než 45 mm Hg; pCO_2 v arteriální, venózní nebo kapilární krvi je vyšší než 45 mm Hg nebo je výchozí SpO_2 nižší než 95 % hodnoty vzduchu v místnosti (obr. 1).^{33–38}

Noční ventilace je také indikována u pacientů s abnormálními výsledky spánkových studií včetně noční oxymetrie, kombinované oxymetrie/kapnografie a polysomnografie s kapnografií. Nechodící pacienti se symptomy poruch dýchání během spánku by měli podstupovat spánkové studie alespoň jednou ročně, je-li to možné. Mezi výsledky spánkové studie, které indikují potřebu asistované ventilace, patří $p_{et}CO_2$ nebo $p_{tc}CO_2$ vyšší než 50 mm Hg v trvání alespoň 2 % doby spánku, nárůst $p_{et}CO_2$ nebo $p_{tc}CO_2$ o 10 mm Hg oproti výchozí hodnotě v bdělém stavu v trvání alespoň 2 % doby spánku, SpO_2 ve výši 88 % nebo méně v trvání alespoň 2 % doby spánku nebo souvisle po dobu minimálně 5 minut nebo index apnoe/hypopnoe s pěti nebo více epizodami za hodinu.^{37,39} Protože pacienti s DMD k léčbě hypoventilace nevyhnutelně potřebují asistovanou ventilaci, je u pacientů s DMD trpících obstrukční spánkovou apnoí léčbou první volby noční neinvazivní asistovaná ventilace (spíše než tvorba kontinuálního přetlaku v dýchacích cestách na konstantní úrovni).

Neinvasivní ventilaci lze také použít během zákroků zahrnujících anestezii či sedaci i po nich a ve spojení s asistovaným odkašláváním za účelem extubace pacientů s mechanickou ventilací z důvodu respirační infekce.⁴⁰ U DMD je hypoxemie obvykle způsobena hypoventilací, atelektázou nebo zápallem plic. Doplňková terapie kyslíkem by tudíž neměla být používána samostatně. Terapie kyslíkem může být bezpečná ve spojení s asistovanou ventilací a asistovaným odkašláváním, zejména pokud je monitorována hladina CO₂ v krvi.

Se zhoršujícími se plicními funkcemi se u pacientů navzdory používání asistované ventilace během spánku rozvíjejí symptomy hypoventilace, jako je dušnost, únava a ztížené soustředění. Nejvíce ohroženi jsou pacienti s velice nízkou FVC (<680 ml v jedné studii⁴¹). Pacienti tak často sami rozšiřují používání asistované ventilace i během dne a nakonec až po 24 hodin denně. Indikace denní asistované ventilace jsou uvedeny na obr. 1. Mezi možnostmi kontinuální neinvasivní ventilace patří ventilace pomocí náustku („sip ventilation“) s přenosným ventilátorem ve dne, která se vymění za nosní ventilaci s dvojúrovňovým tlakovým zařízením v noci. Také 24hodinová nosní ventilace s dvojúrovňovým tlakovým zařízením může být účinná a je dobře snášena.^{7,9,42} Tato zařízení by měla mít kvůli bezpečnosti a přenositelnosti vnitřní baterii.

Zda by měli být pacienti s DMD ventilováni prostřednictvím tracheostomie, nebo neinvasivním způsobem, je sporné. Některá centra používají jako indikaci k tracheostomii dobu využívání ventilátoru (např. 16 a více hodin denně).^{43,44,45} Klinické zkušenosti však hovoří ve prospěch používání neinvasivní asistované ventilace až po dobu 24 hodin denně.^{7,42,46} Ve většině klinických situací důrazně doporučujeme použití neinvasivní ventilace. Naše indikace k tracheostomii jsou uvedeny na obr. 1 a zahrnují preference pacienta, neschopnost pacienta úspěšně využívat neinvasivní ventilaci, tři nezdařené pokusy o extubaci během vážné nemoci navzdory optimálnímu použití neinvasivní ventilace a mechanicky asistovaného odkašlávání nebo nezdár v aplikaci neinvasivních metod asistovaného odkašlávání k prevenci aspirace sekretu do plic z důvodu slabých bulbárních svalů. Celkově toto rozhodnutí do značné míry závisí na preferencích každého pacienta, na klinickém průběhu, dovednostech a obvyklých postupech lékaře daného pacienta, na místních standardech péče a dostupnosti domácích zdrojů, jako je např. ošetřovatelská péče v noci.⁴⁷ Používání neinvasivních respiračních pomůcek je obzvláště náročné, když pacienti s pokročilým stadiem DMD trpí akutním respiračním onemocněním a mají chronické obtíže s polykáním slin.

Nepřetržitá ventilace udržuje pacienta při životě, proto by měl být vždy k dispozici záložní ventilátor a manuální resuscitátor pro případ, že bude mít primární ventilátor poruchu. Pro případ výpadku proudu by měly být k dispozici baterie nebo generátor. Ventilací zařízení a baterie by měly být kvůli mobilitě a lepší kvalitě života připevněny k invalidnímu vozíku pacienta. Pokud je to možné, pak přítomnost noční zdravotní sestry může výrazně snížit riziko potenciálně katastrofické zdravotní příhody, jakou je např. ucpání průdušnice sekretem.

Kardiologická péče

Jednou z hlavních příčin morbidit a mortality související s DMD jsou kardiovaskulární obtíže.⁴⁸ Nedostatek dystrofinu v srdečním svalu se projevuje jako kardiomyopatie. S postupem onemocnění myokard nedokáže plnit fyziologické požadavky a rozvine se klinické srdeční selhání. Selhávající myokard je rovněž ohrožen životu nebezpečnými arytmiemi.⁴⁹

V minulosti bývali pacienti s DMD léčeni na kardiologii až v pozdní fázi onemocnění, což vedlo ke špatným klinickým výsledkům. Kardiologická péče bývala navíc obtížná, protože podle Newyorské kardiologické asociace se srdeční selhání klasifikuje⁵⁰ na základě snížené tolerance fyzického cvičení, k čemuž v případě DMD dochází v důsledku kombinace postižení kosterního svalstva a srdečního onemocnění. Znamky a příznaky srdečního selhání jsou u nepohyblivých pacientů často slabé, a je tak možné je přehlédnout. Pro dosažení maximální délky a kvality života je proto zásadní proaktivní strategie včasné diagnózy a léčby. Vzhledem k tomu, že při zvládnání kardiomyopatie související s DMD je nutné komplexní rozhodování, doporučuje se do multidisciplinárního týmu zdravotníků zařadit i kardiologa. V ideálním případě by měl mít kardiolog klinické zkušenosti s diagnostikou a léčbou srdečního selhání a kardiomyopatie spojené s nervosvalovým onemocněním a měl by mít snadný přístup k nejnovějším poznatkům v oblasti neinvasivních zobrazovacích metod. V nedávné době zveřejnila svolaná odborná pracovní skupina Národního institutu pro onemocnění srdce, plic a krve (NHLBI) aktualizovaná doporučení pro komplexní kardiologickou péči při DMD, která rovněž uváděla důležité oblasti, na něž se má v budoucnu zaměřit výzkum.⁵¹ Konkrétní hlavní doporučení pro péči jsou podrobně popsána níže a shrnuta na obr. 2.

	<p>Diagnóza Vyšetření výchozího stavu při diagnóze</p> <ul style="list-style-type: none"> • konzultace s kardiologem • kardiologická anamnéza • rodinná anamnéza • fyzické vyšetření • elektrokardiografické vyšetření • vyšetření neinvasivní zobrazovací metodou: • echokardiografické vyšetření (<6–7 let) 		<p>Vyšetření nositelů genu Kardiologické vyšetření v rané dospělosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskulární MR • v případě příznaků nebo pozitivního nálezu na MR zvýšit frekvenci vyšetření na základě doporučení kardiologa • při absenci nálezu vyšetření opakovat každých 3–5 let
--	---	--	---

	• kardiovaskulární MR (≥6–7 let)		
	Každoroční vyšetření Každoroční kardiovaskulární vyšetření • kardiologická anamnéza • fyzické vyšetření • elektrokardiografické vyšetření • vyšetření neinvazivní zobrazovací metodou	přítomnost symptomů	• zvýšit frekvenci vyšetření na základě doporučení kardiologa • zahájit farmakologickou léčbu
Chodící a časná nechodící fáze • alespoň jednou ročně provést kardiologické vyšetření • před dosažením věku 10 let zahájit léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru	Pozdní nechodící fáze • pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky a příznaky srdečního selhání; diagnostika symptomatického srdečního selhání bývá v tomto stadiu obtížná • sledovat srdeční arytmie • léčit dostupnými přípravky na srdeční selhání		Chirurgický zákrok • před větším chirurgickým zákrokem provést elektrokardiografické vyšetření a vyšetření neinvazivní zobrazovací metodou • informovat anesteziologa, že pacientovi byla diagnostikována Duchennova svalová dystrofie; u pacientů je vyšší anesteziologické riziko

Obr. 2: Algoritmus kardiologického sledování, diagnostiky a léčby u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií

Chodící fáze a časná nechodící fáze

Úvodní kardiologické vyšetření zahrnuje zjištění minulé a současné kardiologické anamnézy, rodinné anamnézy a samotné fyzické vyšetření pacienta. Doporučuje se provést elektrokardiografické vyšetření a vyšetření neinvazivní zobrazovací metodou, aby bylo možné zjistit výchozí stav srdeční funkce a prověřit, zda se u pacienta neprojevují související anatomické abnormality, které by mohly mít dlouhodobý vliv na zdraví kardiovaskulárního systému. Jako neinvazivní zobrazovací metodu lze využít kardiovaskulární magnetickou rezonanci (CMR); u mladších pacientů se však může stát, že při zákroku nebudou spolupracovat. Alespoň do věku 6–7 let, odkdy je zpravidla možné provádět CMR bez anestezie, se proto doporučuje echokardiografie. Do dosažení věku 10 let by měli pacienti každoročně absolvovat kardiologické vyšetření sestávající z elektrokardiografie a neinvazivního zobrazování. Po desátém roce věku by bezpříznakoví pacienti měli na kardiologické vyšetření docházet alespoň jednou ročně, protože u nich hrozí zvýšené riziko dysfunkce levé komory srdeční. S nástupem příznaků srdečního selhání nebo po prvním zjištění abnormalit na kardiologickém záznamu – např. fibróza myokardu, zvětšení levé komory srdeční nebo dysfunkce levé komory srdeční – by měla vyšetření probíhat častěji dle uvážení kardiologa. Elektrokardiografické vyšetření a neinvazivní zobrazovací vyšetření by se také měla provádět před většími chirurgickými zákroky, jako je například korekce skoliózy. Onemocnění DMD je spojováno s několika konkrétními anesteziologickými riziky, anesteziolog by proto měl být informován o kardiologické anamnéze pacienta.⁵²

Léčbou první volby při srdečním onemocnění souvisejícím s DMD byly zpravidla inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory angiotenzinového receptoru (ARB). Odborníci se rozcházejí v názoru na užívání inhibitorů ACE u velmi mladých (<10 let) bezpříznakových pacientů, u nichž se na CMR ani na echokardiogramu neprokázaly žádné abnormality. U této skupiny pacientů může kardiolog zahájit léčbu poté, co s rodinou pacienta rozebere její potenciální přínosy a rizika. Některé důkazy naznačují, že u bezpříznakových chlapců s normální systolickou funkcí levé komory srdeční může nasazení léčby inhibitory ACE před dosažením věku 10 let dlouhodobě zlepšit kardiologický stav, a pracovní skupina NHLBI sestavená v roce 2014 doporučila u chlapců s DMD zahájení léčby inhibitory ACE nebo ARB před desátým rokem věku.⁵¹ Volba dávkování a inhibitoru ACE je ponechána na kardiologovi.⁵³

Bez ohledu na věk by měla být farmakologická léčba zahájena s nástupem příznaků srdečního selhání nebo v okamžiku, kdy jsou pomocí zobrazovacích metod (CMR nebo echokardiografického vyšetření) zjištěny abnormality jako snížená ejekční frakce levé komory srdeční, abnormální rozměry komory nebo přítomnost fibrózy myokardu. Vzhledem k tomu, že neexistuje kardiologická léčba, která by byla zacílena konkrétně na dystrofinové abnormality, je třeba využívat tradiční strategie léčby srdečního selhání. Při prokázané dysfunkci srdeční komory je zpravidla zahájena léčba přípravky blokujícími β-adrenergní receptory. V prospektivním, randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení, do nějž byli zahrnuti pacienti s DMD ve věku 7–25 let, bylo měřením obvodové deformace zjištěno, že antagonist mineralokortikoidního receptoru eplerenon zmírňuje pokles srdeční funkce.⁵⁴ Tento příznivý vliv byl doložen také poznatkem z dvouletého otevřeného prodlouženého hodnocení.⁵⁵ Přestože se může prokázat, že eplerenon je vhodnou podpůrnou

léčbou používanou jako doplněk jiných léků užívaných při srdečním selhání, pro stanovení jeho účinnosti je zapotřebí dalšího zkoumání.^{54,55}

Pozdní nechodící fáze

Progresivní fibróza myokardu vede k dysfunkci srdeční komory. V pozdní nechodící fázi se doporučuje srdeční funkce sledovat v častějších intervalech dle rozhodnutí kardiologa, aby se snížila morbidita a mortalita související s onemocněním. Kardiolog by měl úzce spolupracovat s multidisciplinárním týmem, aby byla zajištěna optimální respirační péče, protože abnormální plicní mechanika ovlivňuje srdeční funkci.^{56,57} Konkrétně bylo prokázáno, že neinvazivní noční ventilace prodlužuje dlouhodobé přežití.⁸ Pracovní skupina NHLBI doporučila zvážit včasné zahájení noční ventilace, protože může být pro pacienty potenciálně dlouhodobě přínosná.⁵¹

U nechodících pacientů s DMD může být diagnostika symptomatického srdečního selhání obzvláště obtížná. Klinické projevy srdečního selhání – únava, pokles hmotnosti, zvracení, bolesti břicha, poruchy spánku a neschopnost provádění každodenních aktivit – jsou z důvodu muskuloskeletálních omezení často rozpoznány až v pozdní fázi onemocnění. Kardiolog by měl zajistit maximální léčbu srdečního selhání. U pacientů se závažnou dysfunkcí levé komory srdeční by měla být rovněž věnována pozornost prevenci tromboembolické nemoci. K dispozici jsou různé antitrombotické léky, které by měly být po poradě s kardiologem nasazeny.

U osob s DMD hrozí vznik srdečních arytmií – mimo jiné fibrilace či flutteru síní, komorové tachykardie a fibrilace komor – které lze v případě indikace léčit standardními arytmiiky či kardiostimulátory. Pacienti by měli být rovněž pravidelně sledováni pomocí Holteru. Ve většině případů stačí zaznamenávání aktivity srdce pomocí Holteru po dobu 24 hodin. U pacientů, kteří si stěžují na epizodické přerušované poruchy rytmu, lze rovněž provést vyšetření za pomoci záznamníku událostí. Optimální frekvence sledování nebyla stanovena a měl by o ní rozhodnout kardiolog na základě klinického průběhu pacientových obtíží. Každoroční sledování Holterem je vhodné zahájit, když je zjištěna abnormální funkce levé komory srdeční nebo rozvoj fibrózy myokardu. Přínosy implantabilního kardioverter-defibrilátoru pro primární prevenci tachykardie či fibrilace komor nejsou známy. Tato zařízení lze použít jako sekundární prevenci u pacientů, kteří komorovou tachykardií či fibrilací již prodělali. V současné době se o primární prevenci arytmiie rozhoduje na základě zavedených doporučení pro léčbu srdečního selhání u dospělých. U dospělých pacientů se srdečním selháním se implantace kardioverter-defibrilátoru doporučuje osobám s ejekční frakcí nižší než 35 %.⁵⁸ U pacientů s DMD je samozřejmě potřeba v souvislosti s tímto doporučením zvážit specifické problémy (např. deformity hrudní stěny a riziko sedace).

U pacientů, u nichž maximální lékařská péče selhala, je možné zvážit mechanickou podporu oběhu, jak dokládají relevantní kazuistiky. Jako cílový způsob léčby lze použít mechanickou podporu levé komory srdeční – tj. u pacientů, u nichž se nepovažuje za vhodné provést transplantaci srdce.^{59–61} Rozhodnutí o použití mechanické podpory levé komory srdeční je komplexní záležitostí, která vyžaduje důkladné pochopení souvisejících rizik a potenciálních přínosů. K těmto rizikům patří mimo jiné tromboembolická nemoc, krvácení, infekce, porucha přístroje nebo pravostranné selhání srdce. V ideálním případě může přístroj prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu. Teoretickou možností je i transplantace srdce, ale vzhledem k nízkému počtu dárců je třeba ji zvážovat případ od případu.

Nositelky genu

V těchto aktualizovaných doporučeních potvrzujeme, že u nositelek mutace způsobující onemocnění existuje riziko nejen postižení kosterního svalstva, ale i kardiomyopatie.⁶² Přírozený průběh a incidence kardiomyopatie u dívek a žen není podrobněji popsán, ale podle studie z roku 2016⁶³ mělo 47 % nositelek na CMR alespoň jeden pozitivní nález. Doporučujeme proto, aby bylo u těchto osob v rané dospělosti provedeno úvodní kardiologické vyšetření sestávající mimo jiné z elektrokardiografie a neinvazivního zobrazovacího vyšetření, pokud možno pomocí CMR. Nadále je pak potřeba pacientky sledovat v souladu s doporučeními pro osoby trpící kardiomyopatií.⁶⁴ Optimální frekvence vyšetření nebyla pro populaci nositelek genu způsobujícího DMD stanovena, v současné době však doporučujeme pacientky sledovat každých 3–5 let, jak to uvádějí doporučení pro sledování pacientů s jinými genetickými kardiomyopatiemi.⁶⁵

Péče o zdraví kostí a léčba osteoporózy

U chlapců, u nichž je DMD léčena glukokortikoidy, často dochází k rozvoji osteoporózy, která se projevuje jako zlomeniny obratlů nebo dlouhých kostí po malém zranění.⁶⁶ Vzhledem k silné kostní toxicitě léčby glukokortikoidy v kombinaci s progresivní myopatií, což jsou zásadní rizikové faktory pro slábnutí kostí, není tento důsledek překvapivý. U 20–60 %

chlapců s DMD dochází ke zlomeninám končetin po malém zranění (zpravidla distální části stehenní kosti, kosti holenní nebo lýtkové), u 30 % se objevují symptomatické zlomeniny obratlů.^{66–68} Zlomeniny obratlů často probíhají asymptomaticky, když jsou u dětí léčených glukokortikoidy zjištěny v rámci pravidelného sledování, při němž je mimo jiné proveden rentgenový boční snímek páteře,^{69–73} skutečná prevalence je tedy pravděpodobně vyšší, než jak uvádějí současné články. Při neléčení mohou zlomeniny obratlů způsobovat chronické bolesti zad a deformity páteře, zlomeniny nohou zase mohou vést k předčasné a stále ztrátě schopnosti chůze.⁶⁶ U chlapců s DMD byly také po zlomeninách dlouhých kostí zaznamenány případy úmrtí v důsledku syndromu tukové embolie.^{74,75}

Ze studií srovnávajících deflazakort s prednizonem a meprednizonem (známým také jako metylprednizon) u dětí po transplantaci ledvin a u dětí trpících juvenilní artritidou^{76–78} vyplynulo, že některé glukokortikoidní látky a režimy dávkování jsou z pohledu zdraví kostí šetrnější než jiné. Ve studiích byly použity různé ekvivalenty dávek steroidů, a je proto obtížné provádět srovnání. U dětí léčených deflazakortem však byly výsledky léčby příznivé, protože v souvislosti s léčbou bylo zaznamenáno zlepšení v hustotě kostí, lineárním růstu, poměru hmotnosti a výšky a hmotnosti těla bez tuku (LBM). Nedávné publikace ale naopak vyjadřují pochybnosti o tom, že je deflazakort ke kostem šetrný, poukazují totiž na to, že chlapci s DMD léčení deflazakortem mají často křehké kosti (a dochází u nich mj. ke zlomeninám obratlů), což nejspíše částečně souvisí s vysokými dávkami, které jsou při tomto onemocnění podávány.^{73,79} V současné době probíhají studie, které srovnávají různé režimy steroidové léčby DMD a zkoumají vliv na konečnou výšku dospělého, složení těla a zlomeniny.⁸⁰

Navzdory vysoké prevalenci zlomenin žádná z publikovaných studií zaměřených na DMD nebo jiné osteoporotické onemocnění v dětském věku nehodnotila bezpečnost ani účinnost léčby v prevenci prvotní zlomeniny. U osob, které trpí chronickým onemocněním a u nichž je nízká pravděpodobnost zotavení, je proto současným standardem diagnostikovat a léčit brzké indikace křehkosti kostí (např. zlomeniny obratlů). Záměrem tohoto přístupu sekundární prevence je zmírnit progresi osteoporózy a podpořit zotavení u pacientů s časnou, nikoli až pozdní indikací osteoporózy a u osob, u kterých je vzhledem k přetrvávajícím rizikovým faktorům nízká pravděpodobnost uzdravení bez léčivých přípravků.

Uvádíme doporučení pro pravidelná vyšetření, díky nimž je možné osteoporózu u chlapců a mužů s DMD včas diagnostikovat a léčit (obr. 3). Rovněž revidujeme konkrétní diagnostická kritéria pro osteoporózu a doporučení pro předepisování osteoporotické léčby, včetně léčivých látek, dávkování a délky léčby. V jiných publikacích byly zveřejněny odborné články, které se podrobně věnují všem otázkám týkajícím se osteoporotické léčby (mj. kontraindikací a sledování bezpečnosti a účinnosti).^{81,82}

Sledování a diagnóza		Léčba: stabilizační fáze		Léčba: udržovací fáze
<p>Při každé návštěvě na klinice</p> <ul style="list-style-type: none"> • zjištění bolesti zad nebo zlomenin <p>Pouze při úvodním vyšetření (v případě potřeby další sledování)</p> <ul style="list-style-type: none"> • vápník v séru • fosfát • hořčík • alkalická fosfatáza • parathormon <p>Při úvodní a každoročním vyšetření</p> <ul style="list-style-type: none"> • příjem vápníku/vitaminu D • BMD páteře pomocí DEXA • sérový 25-hydroxyvitamin D₃ <p>Při úvodním vyšetření a následných vyšetřeních</p> <ul style="list-style-type: none"> • rentgenový boční snímek thorakolumbální páteře • při léčbě steroidy každé 1–2 roky • bez léčby steroidy každé 2–3 roky 	<p>klinicky významná křehkost kostí*</p>	<p>Před zahájením nitrožilní léčby bisfosfonáty</p> <ul style="list-style-type: none"> • léčit nedostatečnou hladinu vápníku/vitaminu D • ověřit normální funkci ledvin <p>Při zahájení nitrožilní léčby bisfosfonáty</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodržovat zavedený režim • léčit do dosažení klinicky stabilního stavu <p>Pro sledování bezpečnosti a účinnosti léčby</p> <ul style="list-style-type: none"> • každoročně získat rentgenový snímek thorakolumbální páteře a každých 6 měsíců sledovat: • BMD páteře pomocí DEXA • sérový hydroxyvitamin D₃ • pacientem uváděné bolesti zad • příjem vápníku/vitaminu D 	<p>klinicky stabilní†</p>	<p>Po dosažení klinicky stabilního stavu</p> <ul style="list-style-type: none"> • zvážit pokračování v nitrožilní léčbě bisfosfonáty s titrací od nižších dávek, aby přetrval příznivý vliv stabilizační fáze • upravovat délku udržovací léčby podle zdravotního stavu kostí a podle toho, zda je pacient léčen steroidy <p>Sledovat bezpečnost a účinnost udržovací léčby</p>

<p>V případě bolestí zad nebo poklesu hodnoty BMD Z páteře o $\geq 0,5$ směrodatných odchylek při po sobě jdoucích měřeních v průběhu 12 měsíců</p> <ul style="list-style-type: none"> • rentgenový boční snímek thorakolumbální páteře <p>Nadále sledovat do zjištění známek křehkosti kostí*</p>		<ul style="list-style-type: none"> • biochemické markery metabolismu kostí, minerálů a iontů 		
			stav již klinicky nestabilní†	

Obr. 3: Algoritmus sledování, diagnostiky a léčby osteoporózy u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií

BMD = hustota minerálů v kostní tkáni. DMD = Duchennova svalová dystrofie. DEXA = duální rentgenová absorpciometrie. *Známky klinicky významné křehkosti kostí jsou zlomeniny dlouhých kostí nebo obratlů po malém zranění. †Klinickou stabilitou se míní absence nevertebrálních zlomenin, stabilní stav zhojených zlomenin obratlů, absence nových zlomenin obratlů v dříve zdravých oblastech obratlů, absence bolestí kostí a zad a hodnota BMD Z přiměřená hodnotě výšky Z nebo vyšší než -2 směrodatné odchylky.

Sledování zdraví kostí a diagnostika osteoporózy

Zásadní změnou, v jejímž důsledku se tento článek odlišuje od Doporučení pro péči z roku 2010, je skutečnost, že při sledování a diagnostice u dětí se již neklade důraz na hustotu minerálů v kostní tkáni (BMD); BMD nyní slouží jen jako pomocné vodítko, přičemž nejdůležitějším cílem současného přístupu je zjištění nejranějších známek křehkosti kostí. K této změně vedla řada pozorování u dětí trpících chronickými onemocněními léčenými glukokortikoidy. Zprvce zlomeniny obratlů – definované podle Genantovy metody⁸³ jako mírné (1. stupeň), středně závažné (2. stupeň) nebo závažné (3. stupeň) – jsou nyní chápány jako častý projev osteoporózy u dětí s chronickým onemocněním, včetně dětí s DMD léčenou glukokortikoidy.^{73,84} Jak již bylo uvedeno, u některých osob probíhají zlomeniny obratlů poměrně bezpříznakově, a to i v pokročilejších stádiích kolapsu.⁷¹ Pro zjištění zlomenin obratlů by se proto snímky páteře neměly provádět pouze po zjištění bolestí zad nebo deformit, ale pravidelné snímky páteře by se měly dělat u osob, u nichž jsou známy rizikové faktory související se zlomeninami obratlů, k nimž patří například motorické poruchy⁸⁵ nebo léčba glukokortikoidy.^{72,84} Nezbytnost včasného zjištění navíc opodstatňuje skutečnost, že na základě zlomenin obratlů v jakémkoli okamžiku klinického průběhu pacientova onemocnění lze předpovědět, že u něj v budoucnu dojde ke zlomeninám páteře, a to i v případě, že původní zlomeniny obratlů byly mírné nebo asymptomatické⁷¹ – jde o jev zvaný kaskáda zlomenin obratlů.⁸⁶

Ke zlomeninám obratlů může docházet u dětí, jejichž hodnota BMD Z je větší než -2 směrodatné odchylky, na základě tohoto pozorování je proto mezní hodnota BMD Z pro stanovení osteoporózy u dětí se zlomeninami obratlů po malém zranění nevhodná.⁸⁷ Mezinárodní společnost klinické denzitometrie na základě tohoto pozorování změnila definici osteoporózy u dětí se zlomeninou obratlů po malém zranění tak, že kritéria založená na mezních hodnotách BMD Z již nejsou pro stanovení diagnózy osteoporózy zapotřebí.⁸⁸ Podobně lze uvést, že u 15 % dětí trpících nervosvalovým onemocněním a zlomeninami končetin budou hodnoty BMD Z u distální části stehenní kosti vyšší než -2 směrodatné odchylky,⁸⁹ což opět popírá používání mezní hodnoty BMD Z pro stanovení osteoporózy u dítěte se zlomeninami končetin. Poznatky z nedávné studie⁸⁷ navíc naznačují, že hodnoty BMD Z se u páteře mohou lišit až o dvě směrodatné odchylky v závislosti na normativní databázi, podle níž se hodnoty Z vypočítávají. Vzhledem k uvedeným poznatkům se osteoporóza u rizikových dětí nyní diagnostikuje na základě zjevné křehkosti kostí, která se často projevuje zlomeninami obratlů, a hodnota BMD Z vyšší než -2 směrodatných odchylek diagnózu osteoporózy nevyklučuje.⁸⁸ Hodnoty BMD Z sice již nejsou základními veličinami pro určení diagnózy, jsou však nadále užitečné pro stanovení celkového průběhu zdraví kostí u daného dítěte, a slouží tak k určení frekvence snímkování boční části páteře ve fázi sledování.

Doporučení pro péči z roku 2010 uváděla, že rentgenový snímek páteře je vhodné za účelem zjištění zlomeniny obratlů provádět u pacientů, kteří mají v anamnéze bolesti zad nebo u nichž je při fyzickém vyšetření zjištěna deformita páteře. Současná doporučení navrhuje provést za účelem zjištění zlomenin obratlů základní rentgenový snímek páteře u všech pacientů a snímkování následně pravidelně opakovat v závislosti na dlouhodobějších (např. léčba glukokortikoidy) nebo stálých (t.j. myopatie) rizikových faktorech, aby bylo možné posuzovat změny v morfologii páteře. Vzhledem k nutnosti získat sérii několika rentgenových snímků páteře se u rizikových populací postupně prosazuje duální rentgenová absorpciometrie a validační studie na dětské populaci ukázala, že tato technika poskytuje obdobné výsledky jako zjišťování

zlomenin obratlů ze snímků páteře podle Genanta.⁹⁰ Celkově lze říci, že snímkování páteře by mělo být upřednostněno před BMD kvůli tomu, že je nutné zachytit co nejranější známky křehkosti kostí.

Léčba osteoporózy

Indikace pro nitrožilní léčbu bisfosfonáty – výskyt zlomenin obratle nebo zlomenin dlouhých kostí po malém zranění – zůstaly v principu nezměněny, ale došlo k významným změnám v načasování zahájení léčby. Dříve vedly k provedení rentgenového snímku nutného k identifikaci zlomenin obratlů a tím i zahájení léčby bisfosfonáty pouze bolesti zad nebo deformity páteře. Současná snaha o zavedení pravidelných rentgenových vyšetření páteře pro všechny pacienty s DMD povede k diagnóze symptomatických zlomenin obratlů (mírné, střední a těžké) a asymptomatických středních a těžkých zlomenin obratlů, což by mělo znamenat odeslání k léčbě u specialisty na osteoporózu. Vzhledem k tomu, že i mírné a asymptomatické zlomeniny obratlů jsou předznamenáním budoucích zlomenin u dětí⁷¹ i u dospělých⁹¹, doporučuje se nyní léčba již středních asymptomatických (2. stupeň dle Genantovy metody) a těžkých (3. stupeň dle Genantovy metody) zlomenin obratle. Nitrožilní léčba bisfosfonáty měla v kontrolovaných hodnoceních zaměřených na vrozenou lomivost kostí (osteogenesis imperfecta)^{92–94} a nekontrolovaných studiích zaměřených na vrozenou lomivost kostí⁹⁵ a DMD^{84,96} ochranný účinek na hustotu minerálů v kostech páteře (BMD). Další fakta podporující léčbu asymptomatických, ale pokročilých (tj. středních a těžkých) zlomenin obratlů vyplývají ze skutečnosti, že u chlapců s DMD nejsou hlášeny žádné případy spontánního (tj. léčbou nepodpořené) zhojení zlomenin těla obratle;⁷³ nicméně takovéto zhojení bylo u této skupiny pacientů sledováno po nitrožilní léčbě bisfosfonáty.⁸⁴ U dětí s onemocněními léčenými glukokortikoidy, jako je DMD, včetně těch s minimálně symptomatickými nebo asymptomatickými mírnými (1. stupeň) zlomeninami obratlů probíhají kontrolovaná hodnocení, která zkoumají účinnost léčby antiresorptivy (identifikační čísla hodnocení na stránkách ClinicalTrials.gov NCT00799266 a NCT02632916). Pro tuto chvíli by měly být mírné asymptomatické zlomeniny pozorně sledovány a v případě, že se objeví symptomy nebo dojde k progresivnímu snižování výšky, je nutno zahájit léčbu.

Aktualizovaná doporučení představují zásadní změnu z hlediska cílů léčby. Cílem je rozpoznat a léčit co nejranější známky křehkosti kostí s cílem lépe uchovat výšku těla obratlů.⁸⁴ Na základě extrapolace výsledků kontrolovaných hodnocení týkajících se vrozené lomivosti kostí podporujeme nitrožilní (a nikoli perorální) podávání bisfosfonátů jako první linii léčby osteoporózy u pacientů s DMD.^{81,82} Tyto studie zaznamenaly v případě nitrožilní léčby bisfosfonáty u rostoucích pacientů trpících vrozenou lomivostí kostí vyšší výšku obratlů.^{92–94} Naproti tomu žádná kontrolovaná studie perorálně podávaných bisfosfonátů u pacientů s tímto onemocněním neudává vliv na výšku obratle.^{97–99} Tyto údaje jsou obzvláště relevantní u pacientů s DMD léčených glukokortikoidy, kteří trpí častými zlomeninami obratlů.⁷³ Nedávné přehledové články týkající se zvládnání zlomenin spojených s osteoporózou u dětí se rovněž kloní k názoru, že léčbou první linie by měly být nitrožilně, nikoli perorálně podávané bisfosfonáty.^{81,82} Vzhledem k tomu, že podávání bisfosfonátů dětem je ve většině zemí stále neschválené, vyžadují uvážlivé dávkování. Pacienti se zlomeninou po malém zranění by měli být pro zajištění odpovídajícího dávkování bisfosfonátů, titrace dlouhodobé léčby, načasování ukončení léčby a sledování její bezpečnosti a účinnosti odesláni ke specialistovi na léčbu osteoporózy.

Ortopedická a chirurgická péče

Celkovým cílem muskuloskeletální péče je zachování motorických funkcí po co nejdelší možnou dobu, minimalizace kloubních kontraktur, udržení napřímeného postavení páteře a podpora zdravé kosti. Vyšetření a léčbě muskuloskeletálních komplikací by se měl věnovat mezioborový tým zahrnující například fyzioterapeuta a ergoterapeuta, rehabilitačního lékaře, neurologa, ortopeda a sociálního pracovníka. V případě doporučení chirurgického zákroku je zásadní účast pneumologa a kardiologa.

Obr. 4 shrnuje hlavní doporučení ortopedické a chirurgické péče v souvislosti s léčbou kontraktur, páteře a zvládnání zlomenin. Obr. 5 poskytuje obecná doporučení pro pacienty a jejich rodiny v oblasti prevence zlomenin. Vzhledem k neexistenci randomizovaných kontrolních hodnocení, která by srovnávala různé léčebné a chirurgické přístupy, je toto doporučení založeno na odborném konsenzu specialistů z oblasti ortopedie a rehabilitace s použitím metod popsanych v 1. části tohoto článku. Doporučení pro péči týkající se protahování, ortéz a adaptivních pomůcek pro zvládnání kontraktur jsou uvedena v kapitole věnované rehabilitaci v 1. části tohoto článku.

Chodící fáze	Časná nechodící fáze	Pozdní nechodící fáze
Vyšetření		
Alespoň každých šest měsíců vyšetřit rozsah pohybu		
Každoročně provést vizuální kontrolu páteře	Každých 6 měsíců provést vizuální kontrolu páteře	

Provést rentgenové vyšetření, pokud je zaznamenáno zakřivení, nebo pokud je vizuální kontrola obtížná	Provést rentgenové vyšetření, když pacient přejde do nechodící fáze, pokud je zaznamenáno zakřivení, provést rentgenové vyšetření každých 6 až 12 měsíců v závislosti na zralosti kostry, pokud je zakřivení větší než 20° odeslat k ortopedickému chirurgovi	U pacientů se známou postupující skoliózou provést rentgenové vyšetření páteře ve svislé poloze každoročně
Intervence		
Pod vedením fyzioterapeuta zavést program domácího protahování zaměřený na kotníky, kolena a kyčle		
	Pod vedením ergoterapeuta se zaměřit i na horní končetiny	
Při pasivní dorziflexi menší než 10° používat na noc na míru upravené ortézy na chodidlo a kotník nastavené do neutrální polohy	Používat během dne na míru upravené ortézy na chodidlo a kotník pro oddálení zhoršování kosovislé kontraktury	Pokračovat v používání bandáží/výztuh pro dolní končetiny, mohou být potřeba na míru zhotovené dlahy na zápěstí a dlaně
	Zahájit program pro stání s použitím opory nebo invalidní vozík se svislým polohováním	Používat program pro stání s opatrností
Doporučit k operaci nohou a Achillovy šlachy ke zlepšení chůze, pokud je přítomna podstatná kontraktura kotníku a pacient disponuje dobrou silou kvadricepsů a extenzorů kyčelního kloubu	Doporučit k operaci chodidla a kotníku ke zlepšení postavení chodidla pouze tehdy, pokud zákrok podporuje pacient	
Vyhnut se užívání spinálních ortéz		
Poskytnout rodinám předběžné informace týkající se prevence zlomenin		
Jakýkoli chirurgický zákrok nejprve konzultovat s kardiologem a pneumologem		
Po chirurgickém zákroku odeslat na fyzioterapii	Prepubertální pacienti, kteří neužívají kortikosteroidy, se zakřivením páteře >20–30° doporučit ke spinálnímu zákroku a fúzi; zajistit předoperační a pooperační vyšetření a fyzioterapii	Pokud je zakřivení progresivní, odeslat ke spinálnímu zákroku a fúzi
Zajistit, aby si rodinní příslušníci a zdravotníci byli vědomi rizika syndromu tukové embolie		

Obr. 4: Doporučení pro ortopedickou a chirurgickou péči o pacienty s DMD v jednotlivých stádiích onemocnění

Chodící fáze

Pro děti v chodící fázi může být chirurgický zákrok přínosem, zákroky jsou ale doporučovány méně často než v minulosti. Ačkoli Doporučení pro péči z roku 2010 zahrnovala i několikaúrovňové chirurgické zákroky, současný odborný panel dospěl ke konsenzu, že pro zlepšení chůze u pacientů s klinicky významnou kontrakturou kotníku a dobrou silou kvadricepsů a extenzorů kyčelního kloubu může být dostačující chirurgický zákrok ke zlepšení vbočeného postavení chodidla a na Achillových šlachách pro zlepšení rozsahu dorzální flexe. Zákroky týkající se kyčelních a kolenních kloubů nejsou doporučovány.

Vyšetření skoliózy by mělo být prováděno alespoň jednou ročně, ačkoli k jejímu rozvoji v chodící fázi obvykle nedochází. Je dostačující vizuální vyšetření. Rentgenové vyšetření se provádí pouze tehdy, pokud je vizuálně stanoveno zakřivení nebo pokud je samotné vizuální vyšetření nedostačující, například u dětí s obezitou. Předcházející kapitola věnovaná zdraví kostí a zvládnutí osteoporózy poskytuje informace o sledování a léčbě kompresivních zlomenin páteře. V souvislosti s kompresivními zlomeninami se používání páteřních ortéz obecně nedoporučuje.

Předjímání budoucího stavu a informace o něm během pravidelných kontrol tvoří důležitou součást programu prevence fraktur ve všech stádiích onemocnění (obr. 5). Jak už bylo uvedeno, s osteoporózou a následnými zlomeninami obratlů jsou v případě onemocnění DMD spojovány kortikosteroidy.¹⁰⁰ Ve studii sledující 143 chlapců s DMD byla míra zlomenin dlouhých kostí u pacientů léčených kortikosteroidy 2,6krát vyšší ve srovnání s těmi, kdo kortikosteroidy nikdy neužívali.⁶⁸ Zlomeniny dolních končetin v chodící fázi mohou vyžadovat agresivní léčbu, aby schopnost chůze byla zachována. Ve srovnání se sádrou nebo dlahováním umožňuje interní nebo externí fixace rychlejší mobilizaci.¹⁰¹

U chlapců s DMD byly při akutních zlomeninách nebo poraněních dolních končetin hlášeny případy syndromu tukové embolie.^{74,75} Vzhledem k vysoké morbiditě a mortalitě s tímto stavem spojené je třeba chlapcům, u kterých se syndrom tukové embolie projeví jako změna duševního stavu, respirační obtíže a tachykardie, poskytnout okamžitou lékařskou péči. Současná léčba se zaměřuje na podpůrnou respirační péči a vysoké dávky kortikosteroidů.¹⁰²

Hodnocení a poučení

Hodnocení a poučení ze strany ergoterapeuta nebo fyzioterapeuta

- Minimalizovat riziko pádu ve všech prostředích, včetně posouzení povrchů, terénu a překážek
- Poskytnout pacientům a rodinám školení v oblasti bezpečného používání invalidního vozíku, zlepšení informovanosti o tom, že pády z

invalidního vozíku patří k běžným typům poranění	
<ul style="list-style-type: none"> • Poskytnout rodině školení bezpečného zvedání pacienta a jeho přesouvání na invalidní vozík a z něj a na různých typech povrchů ve všech prostředích 	
Běžný provoz nebo možné úpravy	
Bezpečnost domácího prostředí <ul style="list-style-type: none"> • Odstranit překážky jako koberečky, hračky, kabely a volně ležící předměty 	Předcházení pádům z invalidního vozíku nebo jiné mobilizační pomůcky <ul style="list-style-type: none"> • Důsledné používání bezpečnostních pásů • Používání zábran proti převrácení na invalidním vozíku
Bezpečnost na nerovném nebo kluzkém povrchu <ul style="list-style-type: none"> • Dbát zvláštní opatrnosti ve venkovním prostředí vzhledem k nerovným povrchům • Používat obuv do vody jako ochranu před pádem při pohybu po kluzkém povrchu kolem vody • Používat neklouzavou úpravu ortéz na kotník a chodidlo během noci ke snížení rizika pádu při chůzi na toaletu a zpět 	Bezpečné přesuny na invalidní vozík a z něj <ul style="list-style-type: none"> • Včas zvážit pomocné vybavení a systémy pro zvedání pacienta pro použití ve všech prostředích k zajištění bezpečné opory a minimalizace rizika pádu nebo zranění během přesunů, hygieny, koupání nebo sprchování
Možné domácí úpravy <ul style="list-style-type: none"> • Protiskluzové podložky ve sprše nebo ve vaně • Madla ve sprše nebo ve vaně • Sedátko nebo jiné vybavení pro koupání • Protiskluzová úprava na dřevěné schody • Zábradlí po obou stranách schodiště 	

Obr. 5: Obecná doporučení pro prevenci zlomenin pro pacienty s DMD a jejich rodiny

Časná nechodící fáze

Chirurgický zákrok na kotníku a chodidle k úpravě kosovislé nohy může pomoci ke zlepšení pozice nohy na invalidním vozíku či v obuvi, ale většinou je prováděn pouze na žádost pacienta. Po takovém chirurgickém zákroku bude nutné používání ortézy na chodidlo a kotník během dne, aby se předešlo opakovanému výskytu kontraktur.

Součástí každé prohlídky by měla být kontrola páteře. Zkušený lékař by měl být u nechodících chlapců schopen posoudit stav páteře pouze vizuálně, nicméně méně zkušení lékaři by měli v okamžiku, kdy se pacient dostal do nechodící fáze, provést rentgenové vyšetření páteře. Rentgenové vyšetření je také užitečné v případech, kdy vizuální kontrola není dostatečná, například u dětí trpících obezitou. Jakmile je během rentgenového vyšetření stanoveno zakřivení, závisí další postup na zralosti kostry pacienta. Pacienti s vyvíjející se páteří by měli rentgenové vyšetření podstoupit každých šest měsíců, pacienti s vyvinutou páteří pak alespoň jednou ročně. Při zakřivení 20° a více je nutné zapojení ortopedického chirurga. Používání spinálních ortéz se nedoporučuje. Na rozdíl od typického klinického vývoje u neléčených chlapců se u pacientů užívajících kortikosteroidy vyskytují mírnější zakřivení páteře, a méně často tak vzniká potřeba chirurgického zákroku v této oblasti.^{68,71,100,103}

Nehledě na neexistenci randomizovaných kontrolních hodnocení doporučujeme posteriorní spinální fúzi vzhledem k jejímu příznivému vlivu na funkčnost, rovnováhu při sezení, snášenlivost, bolestivost a kvalitu života zaznamenané v nerandomizovaných prospektivních kohortních studiích.^{28, 104, 105} U nechodících pacientů se zakřivením páteře větším než 20–30°, kteří zatím nedosáhli puberty a kteří nebyli léčeni kortikosteroidy, se doporučuje posteriorní spinální zákrok a fúze, neboť lze očekávat, že zakřivení se bude zvětšovat. Ačkoli se u pacientů léčených kortikosteroidy může objevit skolióza, její vývoj může být méně předvídatelný, a proto je před zákrokem rozumné pacienta sledovat za účelem získání jasných důkazů progresu. Anteriorní spinální fúze není nutná, neboť fúze je většinou prováděna v druhé dekádě, kdy se předpokládá již jen nepatrný další longitudinální růst páteře.

Při chirurgické korekci skoliózy se u pacientů s obliquitou pánve větší než 15° doporučuje stabilizace pánve a fúze, což pomáhá při sezení a polohování. U pacientů bez závažné obliquity páteře je dostatečná fúze spodního lumbálního obratle. Cílem spinálního chirurgického zákroku je předejít dalšímu rozvoji skoliózy, zlepšit snášenlivost sezení a snížit bolestivost.²⁸

Informace o prevenci fraktur by měly být i nadále podávány i během nechodících fází (obr. 5). U nechodících dětí se doporučuje konzervativnější přístup k léčbě zlomenin dolních končetin, neboť jejich úkolem již není nést váhu. V případě nestabilních zlomenin může být nutná interní fixace, ale pro hojení kostí a zvládnutí bolesti může být dostatečné dlahování. Zvládnutí bolesti je důležité u všech dětí, ale zvláštní pozornost je třeba věnovat v případě zhoršení plicní a srdeční činnosti. Zdravotníci i rodinní příslušníci musí mít na paměti možnost syndromu tukové embolie, jak je popsáno výše.

Pozdní nechodící fáze

Během pozdní nechodící fáze se u pacientů s DMD nedoporučují chirurgické zákroky ke zvládnání kontraktur v oblasti horních nebo dolních končetin, pokud se nejedná o řešení problému spojeného s bolestí, polohováním nebo celistvostí kůže.

Během každé návštěvy na klinice by lékař měl provést kontrolu páteře. Pacienti se skoliózou by měli projít každoročním anteriorně-posteriorním rentgenovým vyšetřením ve svislé poloze, pokud ohledně postupující skoliózy existují jakékoli obavy. U pacientů s postupujícím zakřivením se během pozdní nechodící fáze doporučuje posteriorní spinální fúze. Pro zjištění toho, zda fungování pacientových plic a srdce tento chirurgický zákrok umožňuje, je nutné se obrátit na pacientova pneumologa a kardiologa. Některé studie naznačují, že spinální fúze zpomaluje progresi respiračních problémů, zatímco jiné žádný významný rozdíl v míře pooperační progresi nezaznamenávají.^{28,106–108}

Léčba akutních zlomenin v pozdní nechodící fázi je podobná jako v časně nechodící fázi, přičemž cílem je stabilizace zlomeniny a zvládnání bolesti. V případě distální femorální metafyzální zlomeniny je obvykle dostačující sádra nebo dlahování. V případě proximální zlomeniny femuru je nutná operativní stabilizace. Stejně jako v případě jakékoli jiné zlomeniny musejí mít zdravotníci i rodinní příslušníci na paměti syndrom tukové embolie.

Chirurgická doporučení

Důležitá chirurgická doporučení pro pacienty s DMD jsou uvedena na obr. 6. U mladých mužů s DMD existuje v případě podání inhalačních anestetik nebo suxamethonium chloridu riziko potenciálně fatální rhabdomyolýzy a hyperkalémie.¹⁰⁹ Před veškerými chirurgickými zákroky je třeba konzultovat kardiologa a pneumologa a anesteziolog si musí být vědom, že u pacientů s DMD hrozí během operace a po ní riziko srdeční a respirační dekompenzace.¹¹⁰ Podrobnější chirurgická doporučení jsou uvedena v příloze.

Kardiologická péče
Před každou operací je nutné konzultovat kardiologa Anesteziologové si musí být vědomi toho, že u pacientů s DMD hrozí během operace riziko srdeční dekompenzace
Zásadní chirurgické zákroky <ul style="list-style-type: none">• Během zásadních operací hrozí u pacientů s DMD obzvláštní riziko srdečního selhání• Nepřilíš dlouho před každou plánovanou operací je nutné provést echokardiogram a elektrokardiogram
Drobné chirurgické zákroky <ul style="list-style-type: none">• U pacientů s normální srdeční funkcí se doporučuje kardiologické vyšetření, pokud poslední bylo provedeno před více než rokem
Respirační péče
Předoperační školení a pooperační používání technik asistovaného odkašlávání <ul style="list-style-type: none">• Odkašlávací techniky jsou nutné pro pacienty s výchozí vrcholovou hodnotou proudu vzduchu vydechaného při kašli <270 l/min nebo s výchozím maximálním tlakem při výdechu <60 cm H₂O*
Předoperační školení a pooperační používání neinvazivní ventilace <ul style="list-style-type: none">• Neinvazivní ventilace je nutná u pacientů při výchozím FVC nižším než 30 % predikce• Neinvazivní ventilace se velmi doporučuje u pacientů při výchozím FVC nižším než 50 % predikce
Použití pouze extubace bez souběžného použití neinvazivní ventilace by se mělo předcházet
Incentivní spirometrie není indikována, neboť je v případě pacientů s oslabeným respiračním svalstvem potenciálně neúčinná a jsou k dispozici vhodnější alternativy
Anestezie
Velmi se doporučuje celková nitrožilní anestezie Depolarizující svalové relaxanty, jako je např. suxamethonium chlorid, jsou absolutně kontraindikovány vzhledem k riziku fatálních reakcí
Riziko rhabdomyolýzy a hyperkalémie <ul style="list-style-type: none">• U pacientů s DMD hrozí při podání inhalačních anestetik nebo suxamethonium chloridu riziko rhabdomyolýzy• Rhabdomyolýza je často zaměňována za maligní hyperthermii

Ztráty krve

Anestetika vyvolávající hypotenzi k minimalizaci ztrát krve nejsou doporučována vzhledem k hemodynamickému riziku s kardiomyopatií u pacientů s DMD

Pro zvládnání ztrát krve během operace je možné zvážit využití perioperačního sběru krve pomocí přístroje cell-saver a užití kyseliny aminokapronové nebo kyseliny tranexamové

Pooperační antikoagulace heparinem nebo aspirinem není pro pacienty s DMD vhodná

Pro prevenci hluboké žilní trombózy mohou být indikovány kompresní punčochy

Obr. 6: Chirurgická doporučení pro pacienty s Duchennovou svalovou dystrofií

DMD = Duchennova svalová dystrofie. FVC = usilovná vitální kapacita. *Doporučení se týkají starších dospívajících a dospělých pacientů.

Závěry a směřování do budoucna

Dětem i dospělým trpícím DMD je možné nabídnout vylepšené přístupy k respirační a kardiologické péči, zdraví kostí, léčbě osteoporózy a ortopedickým a chirurgickým zákrokům. Bez ohledu na pokrok v našem vědění a chápání nevhodnějších přístupů k léčbě je k naplnění potřeb pacientů nutná další práce napříč těmito obory.

Co se týče respirační péče, k diagnostickým nástrojům a měřítkům, které mohou být klinicky relevantní, ale musí být dále zkoumány, patří maximální průtok při asistovaném odkašlávání, maximální kapacita insuflace, rozdíl mezi maximální kapacitou insuflace a FVC, hodnota FVC vleže, maximální průtok při inspiračním FVC manévru, index mělkého dýchání (RSBI) a vyšetření tlaku při nádechu nosem. Mezi léčebné postupy, u nichž je nutný ke stanovení účinnosti a optimálního užívání výzkum, patří vysokofrekvenční oscilační ventilace, intrapulmonální perkusivní ventilace a ventilace negativním tlakem. Pro další optimalizaci péče a vypracování pulmonálních měřítek pro stanovení účinnosti stávajících a nově vznikajících typů léčby DMD je nezbytné lepší pochopení pulmonálních fenotypů a vlivu srdeční funkce a výživového stavu na respirační systém. K hodnocení kritérií doporučených v tomto článku pro zahájení asistovaného odkašlávání a neinvazivní ventilace je nutné provedení prospektivních studií s použitím klinicky relevantních měřítek pro vypracování doporučení založených na důkazech.

Do klinických hodnocení je třeba zahrnout i kardiologické výsledky, neboť doba přežití se nelepší, pokud se nově vznikající typy léčby účinně nezaměří na kardiomyopatii spojenou s DMD. Je nutné stanovit biomarkery, které indikují krátkodobé oslabení postupu onemocnění. Pro zlepšení výsledků u pacientů jsou nutné nové typy kardiologické léčby zaměřené na dystrofin. Je nezbytné osvětlit přirozený výskyt kardiomyopatie u nositelů genetické mutace způsobující onemocnění a je třeba provést studie ke stanovení nejlepších diagnostických a léčebných strategií pro postižené dívky a ženy.

Vzhledem k tomu, že zlomeniny obratlů jsou časným projevem křehkosti kostí a vedlejší účinky glukokortikoidů se objevují rychle, je třeba u mladých pacientů zahájit longitudinální hodnocení zaměřené na prevenci osteoporózy, přičemž zlomeniny obratlů je nutné použít jako klíčový hodnocený parametr. Dále jsou zapotřebí další studie, které by zhodnotily možnosti podpory růstu se zaměřením na prevenci křehnutí kostí a anabolických přípravků pro léčbu osteoporózy, jako je parathormon nebo protilátky proti sklerostinu.

Je třeba provést kontrolovaná hodnocení chirurgických technik pro případnou ortopedickou péči a rovněž je třeba prohloubit pochopení muskuloskeletálních komplikací a nevhodnějších měřítek pro hodnocení vlivu stávajících a nově vznikajících typů léčby DMD na muskuloskeletální stav. Pro zlepšení rozhodování o chirurgických zákrocích na dolních končetinách a fúzi páteře jsou nutné další studie založené na výsledcích sdělovaných pacienty a jejich rodinami.